

Aspek Patofisiologi Meningitis Tuberkulosis dan Tuberkuloma

Putu Wika Pramesti Iswari^{1*}, Ni Putu Visty Widhiani¹, Shalsa Damai Akelba¹, Tri Sastra Pradhini¹, Herpan Syafii Harahap², Stephanie Elizabeth Gunawan², Safat Wahyudi²

¹ Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia.

² Staff Pengajar Departemen Neurologi Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v12i3.4448>

Article Info

Received : September 3, 2023

Revised : September 16, 2023

Accepted : September 18, 2023

Abstrak: Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Tuberkulosis merupakan penyakit infeksius dengan tingkat mortalitas yang tinggi meskipun untuk penyebarannya dapat dicegah. TB dapat menimbulkan komplikasi lain salah satunya adalah meningitis TB. Mekanisme penyebaran bakteri TB melalui pembuluh darah ke organ lain dipengaruhi oleh sistem imun. Bakteri TB menggunakan mekanisme “trojan horse” untuk masuk ke *blood brain barrier* (BBB). Pada sistem saraf pusat, terdapat aktivitas imun yang akan melawan bakteri TB dan membentuk tuberkuloma atau *rich foci*. Apabila *rich foci* ini ruptur, bakteri TB akan dilepaskan ke ruang subarachnoid atau sistem ventrikel menyebabkan terjadinya meningitis TB

Kata Kunci : Pathophysiology, Tuberculosis, Meningitis

Citation: Iswari, P.W.P., Widhiani, N.P.V., Akelba, S.D., Pradhini, T.S., Harahap, H.S., Gunawan, S.E., Wahyudi, S. 2023. Aspek Patofisiologi Meningitis Tuberkulosis dan Tuberkuloma. Jurnal Kedokteran Unram Vol 12(3), 262-268. <https://doi.org/10.29303/jk.v12i3.4448>

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Tuberkulosis merupakan penyakit infeksius dengan tingkat mortalitas yang tinggi meskipun untuk penyebarannya bisa dicegah. Menurut WHO, sekitar 10.6 juta orang di dunia terinfeksi TB pada tahun 2021 dengan 1.6 juta orang meninggal disebabkan oleh TB. Sebagian besar kasus TB ada pada negara berkembang, salah satunya di Indonesia (WHO, 2022). Pada tahun 2018, Indonesia memiliki beban penyakit tuberkulosis tertinggi ketiga di dunia setelah India dan China (Indonesia JEMM, 2020), kemudian pada tahun 2022, menurut *Global Tuberculosis Report 2022*, Indonesia menduduki peringkat kedua dengan jumlah penderita tuberkulosis terbanyak di dunia dengan perkiraan jumlah kasus mencapai 969.000. Peningkatan ini terjadi dikarenakan adanya disrupsi dari pandemi COVID-19 (WHO, 2022).

Selain kematian, TB dapat menimbulkan komplikasi lain bagi kesehatan. Bakteri TB atau

mycobacterium tuberculosis, dapat menyebar ke organ lain dan menyebabkan manifestasi klinis atau biasa disebut sebagai TB ekstra paru. TB ekstra paru dapat terjadi karena ada kegagalan pada sistem imun yang menyebabkan kuman TB dapat lolos ke pembuluh darah (Krishnan *et al.*, 2010). Melalui pembuluh darah, bakteri TB dapat menyebar ke organ lain, salah satunya ke sistem saraf pusat yang dapat menimbulkan meningitis TB. Pada tahun 2019, meningitis TB pada dewasa mencapai angka 164.000 dengan tingkat kematian mencapai 78.200 di dunia (Dodd *et al.*, 2021). Kondisi ini diperparah dengan adanya epidemi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Jarvis *et al.*, 2010). HIV merupakan salah satu kondisi penurunan dari sistem imun yang dapat meningkatkan kemungkinan penyebaran dari bakteri TB ke organ lain (Rodriguez-Takeuchi *et al.*, 2019).

Pengobatan TB dibagi menjadi dua tahap yaitu tahap awal dan tahap lanjutan. Pengobatan tahap awal bertujuan untuk menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan diberikan selama dua bulan (Sotgiu *et al.*, 2015). Pada tahap awal pasien

Email: wikapramesti1@gmail.com

mendapatkan empat macam kombinasi OAT yaitu 2HRZE (Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid dan Etambutol). Pengobatan tahap lanjutan diberikan selama empat bulan dan bertujuan untuk membunuh sisa-sisa kuman yang berada di tubuh pasien. Pada fase lanjutan OAT yang diberikan yaitu 4RH (Rifampisin dan Isoniazid) (Vilchèze and Jacobs, 2019). Dalam pengobatan TB, terdapat kendala yang dapat meningkatkan kasus TB salah satunya adalah ketidakpatuhan dalam konsumsi obat. Ketidakpatuhan dalam mengkonsumsi OAT dapat menyebabkan resistensi atau yang dikenal dengan TB MDR (*Multi Drug Resistant*) (Xing et al, 2021). Beberapa hal yang menginduksi terjadinya TB MDR diantaranya: keterlambatan pengobatan, pemantauan konsumsi obat yang tidak memadai, dan ketidakpatuhan menjalankan pengobatan (Pradipta et al, 2022). Beberapa kendala dalam pengobatan tuberkulosis dapat terjadi, terutama bagi orang-orang yang tinggal di daerah endemis dan juga negara berkembang. Kendala lainnya dalam pengobatan tuberkulosis berasal dari aspek sosio-ekonomi, seperti lingkungan sosial yang padat dan pendapatan yang membatasi penggunaan layanan kesehatan yang berpotensi menyebabkan ketidakpatuhan dalam pengobatan sehingga akan berdampak pada kegagalan dalam pengobatan (Duarte et al., 2017). Adanya kendala-kendala tersebut, mampu meningkatkan angka TB dan meningkatkan risiko komplikasi TB salah satunya adalah meningitis TB.

Beratnya gejala serta komplikasi dari meningitis TB mendorong penulis untuk mengangkat tema patofisiologi meningitis TB. Tinjauan pustaka ini dibuat dengan tujuan untuk mengetahui patofisiologi meningitis TB, yang dimulai dari bagaimana cara kuman TB masuk sampai penyebaran ke otak. Dengan adanya tinjauan pustaka ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan akan patofisiologi tuberkulosis dan salah satu komplikasinya yaitu meningitis TB sehingga akan meningkatkan kesadaran dan kewaspadaan terhadap infeksi TB.

Metode

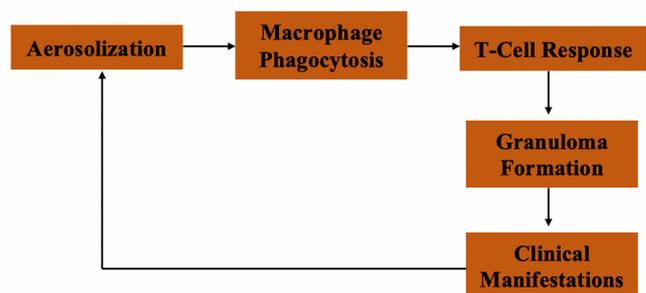
Pada tinjauan pustaka ini, penulis melakukan pencarian pada pangkalan data PubMed dan *grey literature* dengan menggunakan kata kunci pencarian "*Pathophysiology*", "*tuberculosis*", " dan "*meningitis*". Penulis menentukan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang penulis gunakan adalah sumber artikel dengan Bahasa Inggris, publikasi yang diterbitkan pada tahun 1997-2023, serta publikasi yang relevan membahas mengenai meningitis TB. Kriteria eksklusi yang penulis gunakan adalah artikel yang tidak memiliki akses berupa *free full text*. Dari hasil inklusi

serta eksklusi, penulis mendapatkan 39 publikasi yang digunakan dalam menyusun tinjauan pustaka ini.

Pembahasan

Meningitis merupakan inflamasi pada lapisan pembungkus otak (meninges). Meninges terdiri dari 3 lapisan membran, yaitu duramater, arachnoid mater dan piamater yang membungkus sistem saraf pusat (Hersi et al., 2022). Terjadinya infeksi pada meninges dapat disebabkan oleh infeksi mikroorganisme salah satunya adalah bakteri TB. Gejala yang timbul pada penderita meningitis TB umumnya mirip dengan meningitis bakteri lain seperti demam, nyeri kepala, kaku pada leher, mual dan muntah. Namun, untuk menegakkan diagnosis meningitis TB diperlukan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan pungsi lumbal untuk memeriksa cairan serebrospinal pasien (Schoeman & Donald, 2013).

Mekanisme Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* di Paru



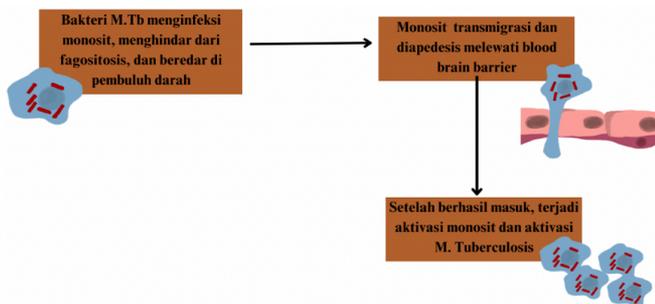
Gambar 1. Mekanisme Infeksi Bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*

Tuberkulosis merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri *M. Tuberculosis* yang menyerang bagian tubuh lebih sering menyerang paru (WHO, 2022). *M. Tuberculosis* berada di udara sebagai droplet nuclei dari batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi dari individu dengan TB paru aktif (CDC, 2021). Penularan terjadi melalui inhalasi droplet nuclei yang melewati mulut atau rongga hidung, saluran pernapasan bagian atas, bronkus dan akhirnya mencapai alveolus paru-paru (**Gambar 1**). Infeksi dimulai ketika *M. tuberculosis* memasuki paru melalui inhalasi, lalu akan mencapai ruang alveolus dan bertemu dengan makrofag alveolus (Bussi and Gutierrez, 2019). Setelah *M. tuberculosis* terhirup, seseorang mungkin akan mengalami salah satu dari hasil berikut: (1) gagal infeksi, (2) terinfeksi tetapi kemudian sembuh dari infeksi, (3) berhasil mengendalikan infeksi tetapi terus menyimpan basil di dalam tanpa adanya gejala penyakit (infeksi TB laten), atau (4) mengembangkan hingga menjadi TB yang progresif (Saenz, 2013).

Setelah *M. Tuberculosis* mencapai alveolus, bakteri akan dicerna oleh makrofag alveolus yang merupakan lini pertama dalam mencegah terjadinya

infeksi oleh bakteri *M. Tuberculosis*, dengan melakukan penghancuran atau penghambatan sebagian besar bakteri yang hidup (Agyeman and Ofori-Asenso, 2017) (**Gambar 1**). Ketika pertahanan lini pertama gagal dalam mengeliminasi bakteri, *M. Tuberculosis* akan menyerang jaringan interstisial paru, baik secara langsung menginfeksi paru-paru atau melalui makrofag alveolus yang terinfeksi yang kemudian bermigrasi ke jaringan interstisial paru (Chandra *et al.*, 2022). Selanjutnya, sel dendritik atau monosit inflamasi mengangkut *M. Tuberculosis* ke kelenjar getah bening yang menyebabkan perekrutan dari sel imun, termasuk sel T dan sel B ke parenkim paru untuk membentuk granuloma (Pai *et al.*, 2016) (**Gambar 1**). Saat berada di dalam granuloma, bakteri akan terus mengalami replikasi dan apabila granuloma dapat mengendalikan bakteri tersebut maka kondisi ini disebut dengan infeksi tuberkulosis laten (LTBI). Seseorang pada tahap ini tidak menunjukkan gejala TB, tidak dapat menyebarkan infeksi dan oleh karena itu tidak dianggap sebagai kasus dari TB (Agyeman and Ofori-Asenso, 2017). TB laten ini dapat berkembang menjadi TB aktif, risiko perkembangan terbesar TB laten menjadi TB aktif yaitu sekitar 2 tahun pertama setelah terpapar, dengan perkembangan yang dipengaruhi oleh kemampuan tubuh dalam menahan perkembangan bakteri, seperti pada anak-anak, penderita diabetes melitus, dan penyakit yang berhubungan dengan immunosupresi (misalnya : HIV) perkembangan menjadi TB aktif akan lebih besar (Lewinsohn *et al.*, 2017).

Mekanisme Infeksi Mycobacterium Tuberculosis ke Otak



Gambar 2. Mekanisme “Trojan Horse”: Diseminasi Bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* ke SSP

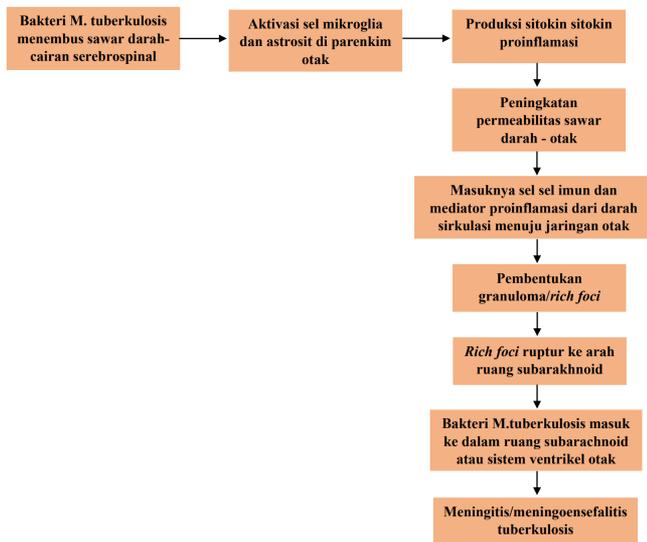
Kuman TB dapat menyebar ke organ lain salah satunya ke sistem saraf pusat (SSP) melalui pembuluh darah. Pada SSP, terdapat komponen BBB yang memiliki fungsi untuk melindungi otak dari toksin dan mikroorganisme. BBB merupakan lapisan permeabel yang memisahkan jaringan otak dengan sirkulasi darah. BBB terdiri dari sel endotel yang dihubungkan dengan tight junction, dikelilingi oleh beberapa tipe sel seperti astrosit, perisit, dan mikroglia (Abbott *et al.*, 2010). *Mycobacterium tuberculosis* (*M.Tuberculosis*) perlu

menembus BBB untuk dapat membentuk granuloma dan menyebabkan meningitis. Mekanisme *M. Tuberculosis* melalui BBB adalah dengan mekanisme— “trojan horse” (Gambar 2), yaitu *M. Tuberculosis* akan menginfeksi makrofag atau sel dendritik yang kemudian akan melintasi BBB (van Leeuwen *et al.*, 2018).

M. Tuberculosis memiliki mekanisme melarikan diri dari fagosit dengan adanya lokus genetik yaitu region of difference 1 (RD1) yang mengkode sistem sekresi tipe VII dikenal sebagai sistem sekresi ESAT-6-1 (ESX-1). *M. Tuberculosis* mampu melarikan diri dari phagosome menuju sitosol, tempat *M. Tuberculosis* siap untuk bereplikasi. Replikasi dari *M. Tuberculosis* tergantung dari makrofag yang diinfeksi. *M. Tuberculosis* dapat bereplikasi apabila makrofag sedang dalam fase “resting” (Lerner *et al.*, 2016). Makrofag yang memfagosit *M. Tuberculosis* akan mengalami gangguan dari fusi fagosom dan lisosom (Vergne *et al.*, 2004). Gangguan ini terjadi dalam waktu 24 jam dari infeksi makrofag oleh *M. Tuberculosis*. Terjadinya disrupsi dari fagosom dan akses *M. Tuberculosis* ke sitosol menyebabkan respon sel seperti, aktivasi dari reseptor NLRP3 oleh RD1 (ESX-1) yang menginduksi aktivasi dari caspase-1 yang akan memfasilitasi produksi dari sitokin yang protektif terhadap *M. Tuberculosis* yaitu interleukin 1 beta (IL-1 beta) dan interleukin 18 (IL-18). NLRP3 juga menginduksi program nekrosis dari makrofag yang terinfeksi *M. Tuberculosis*. Akses ke sitosol oleh *M. Tuberculosis* juga mampu menginduksi pathway dari NOD2 yang memiliki peran dalam apoptosis sel dan ekspresi interferon tipe 1. Selain itu, disrupsi dari fagosom juga menyebabkan penurunan autofagi dan fusi lisosom dari makrofag yang terinfeksi (Wong, 2017).

Proses diseminasi *M. Tuberculosis* ke BBB mengandalkan monosit, bentuk immature dari makrofag. Monosit dapat melintasi BBB karena adanya kemokin spesifik yaitu CCL2 yang berfungsi dalam regulasi infiltrasi dari monosit ke otak. CCL2 akan berikatan dengan reseptor CCR2 pada monosit (Sozzani, 2005). Proses transmigrasi monosit mencakup beberapa langkah seperti dikenali dan ditangkapnya monosit oleh sel endotel BBB yang dimediasi oleh selectin, bergulir, fase diam, merayapnya monosit ke intravaskular dan diapidesis melalui lapisan endotel ke otak. Setelah masuk ke otak, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag (Williams *et al.*, 2012).

Pengaruh Infeksi Mycobacterium Tuberculosis Terhadap Sistem Imun di Sistem Saraf Pusat



Gambar 3. Mekanisme Pengaruh Infeksi

Mycobacterium Tuberculosis terhadap Sistem Imun di Sistem Saraf Pusat

Pada dasarnya otak memiliki pelindung dari mikroorganisme yang berpotensi membahayakan tubuh yaitu BBB dan *blood cerebro spinal fluid barrier*(BCSFB) (Dando *et al.*, 2014). Pada saat *Mycobacterium Tuberculosis* berhasil menembus BBB dan BCSFB, akan terjadi infeksi. *Mycobacterium* yang masuk akan dikenali oleh sel mikroglia dan astrosit, dengan Toll Like Receptor (TLR) (Davis *et al.*, 2020). Kemudian akan terjadi pelepasan sitokin pro inflamasi seperti TNF α , IL-1, IL-6, CCL2, CCL5, dan CXCL10 (Rock RB, 2005). IL-1 diproduksi oleh BBB yang rusak, sel mikroglia dan astrosit. Pelepasan sitokin - sitokin tersebut akan menyebabkan peningkatan permeabilitas. Peningkatan permeabilitas ini akan menyebabkan influks mediator imun lainnya masuk kedalam BBB seperti sel T, makrofag, NK cell dan monocyte yang kemudian akan membentuk *Rich foci*/Granuloma Tuberkuloid Sub Ependimal. Jika *Rich foci* ruptur, maka *Mycobacterium Tuberculosis* akan dilepaskan ke ruang subarachnoid atau sistem ventrikel menyebabkan terjadinya meningitis (Isabel and Rogelio, 2014) (**Gambar 3**).

Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Infeksi TB di Otak

Faktor risiko dari meningitis tuberculosis tidak jauh berbeda dengan faktor risiko pada pasien yang menderita TB paru, seperti rendahnya tingkat sosial ekonomi, malnutrisi, kepadatan penduduk, sistem kekebalan yang lemah atau adanya penyakit yang menyerang sistem imun, dan berasal dari daerah endemik (Khanna *et al.*, 2016). Selain itu, pasien yang menderita human immunodeficiency virus (HIV) dengan ditemukan adanya riwayat TB ditemukan memiliki manifestasi TB ekstrapulmoner yang lebih

tinggi, kerentanan terhadap reaktivasi penyakit laten, dan kemungkinan virus tersebut menyebar ke organ lain yang ada di tubuh lebih tinggi dibandingkan pasien dengan tanpa faktor risiko tersebut. (Rodriguez-Takeuchi *et al.*, 2019).

Tuberculosis ekstra paru dapat terjadi pada pasien dengan kondisi *immunocompetent* dan pasien dengan *immunocompromised*, hal ini dikarenakan respon host atau inang yang lemah terhadap inflamasi memainkan peran penting dalam terjadinya tuberculosis meningitis (Rodriguez-Takeuchi *et al.*, 2019). Di dalam sistem saraf pusat, mikroglia memiliki peranan penting, karena merupakan sel efektor imun yang paling menonjol dan bertanggung jawab untuk pengenalan dan jalan masuknya *M. tuberculosis* menuju ke otak (Davis *et al.*, 2020). *Mycobacterium tuberculosis* akan dikenali oleh sel mikroglia melalui reseptor imun bawaan dan neuro-spesifik yaitu *microbe-associated molecular patterns* (MAMPs) yang diperantarai oleh *toll-like receptors* (TLRs) (Arshad *et al.*, 2020).

Ketika terjadi mekanisme infeksi, sel-sel mikroglial akan menyebabkan neutrofil dan makrofag yang terinfeksi menjadi aktif dengan cepat serta berkembang biak dan meningkatkan ekspresi molekul yang berbeda dan mengeluarkan sitokin dan kemokin, yang pada gilirannya nanti akan memodulasi respons imun di dalam SSP (Davis *et al.*, 2020; Charles *et al.*, 2021). Respon inflamasi yang terjadi berupa pelepasan sitokin dan kemokin yang dilepaskan oleh sel mikroglial yang terinfeksi dapat mengganggu BBB, dan memungkinkan masuknya sel lain yang tidak terinfeksi (monosit, neutrofil, dan limfosit) sehingga ikut mengalami respon inflamasi (Williams *et al.*, 2012). Beberapa penelitian yang dilakukan selama 10 tahun terakhir menunjukkan bahwa adanya keberagaman bentuk gen inang dalam hal merespon *mycobacterium tuberculosis* dapat mempengaruhi respon imun, yang pada akhirnya menyebabkan kerentanan suatu individu terhadap infeksi tuberculosis ekstra paru, terutama tuberculosis meningitis (Charles *et al.*, 2021).

Selain itu, semua bentuk penyakit TB ekstra paru dapat terjadi dengan frekuensi yang lebih tinggi pada pasien yang menderita HIV, dengan data sebanyak 10 orang di antara 52 pasien HIV/AIDS yang didiagnosis TB selama periode 3 tahun mengalami keluhan pada sistem saraf pusat yang bermanifestasi sebagai tuberculosis meningitis, tuberkuloma, atau abses serebral (Leonard, 2017; Charles *et al.*, 2021). Secara global, pasien HIV menyumbang sebanyak 59% dari kasus TB, dengan didapatkan peningkatan kasus TB yang signifikan khususnya peningkatan dari risiko terjadinya TB ekstra paru (Leonard, 2017). Seseorang yang menderita HIV/AIDS berisiko 20-30 kali lebih tinggi dengan

kemungkinan mengembangkan penyakit TB dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV (Davis et al., 2020).

Ketika terjadi infeksi, HIV akan menginfiltrasi SSP segera setelah infeksi sistemik, dalam 2 minggu pasca infeksi di dalam SSP akan terbentuk spektrum yang menyebabkan munculnya defisit neurologis akibat adanya penurunan CD4, sehingga akan berpengaruh pada kualitas hidup penderita (Williams et al., 2012). Demikian pula, untuk pasien dengan TB yang diikuti dengan HIV, penderitanya memiliki risiko lima kali lipat dalam menyebabkan infeksi di sistem saraf pusat (Davis et al., 2020). Pada orang dewasa, HIV merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan meningitis tuberculosis dan merupakan faktor risiko yang paling sering ditemukan terutama orang-orang yang tinggal di daerah endemis tuberculosis dengan ditemukan jumlah kasus meningitis yang berhubungan dengan *Mycobacterium tuberculosis* mencapai lebih dari 50% (Wilkinson et al., 2017). Ditemukannya jumlah kasus yang cukup tinggi di daerah endemis dengan tingkat koinfeksi antara HIV dan TB tinggi, TB ekstrapulmoner onset cepat seperti meningitis, sering diikuti dengan inisiasi terapi antiretroviral (ART) pada pasien HIV dengan TB laten maupun subklinis (Leonard, 2017).

Kesimpulan

Tuberculosis umumnya menginfeksi sistem pernafasan atau paru paru melalui droplet yang terhirup. Selain faktor risiko tipikal, pada TB ekstrapulmonal dapat meningkat risikonya apabila terdapat supresi dari sistem imun karena beberapa kondisi *immunocompetent/immunocompromised* seperti HIV mampu menyebabkan infeksi tuberculosis menyebar melalui darah ke organ lain salah satunya adalah sistem saraf pusat. Pada sistem saraf pusat, setelah melewati mekanisme "trojan horse" untuk melewati sawar BBB, terdapat aktivitas imun yang akan melawan bakteri TB dan membentuk tuberkuloma atau *rich foci*. Apabila *rich foci* ini ruptur, bakteri TB akan dilepaskan ke ruang subarachnoid atau sistem ventrikel menyebabkan terjadinya meningitis TB.

References

- Abbott, N.J. et al. (2010) "Structure and function of the blood-brain barrier," *Neurobiology of Disease*, 37(1), pp. 13-25. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>.
- Agyeman, A. A., & Ofori-Asenso, R. (2017). Tuberculosis – an overview. *Journal of Public Health and Emergency*, 1, 7-7. <https://doi.org/10.21037/jphe.2016.12.08>
- Arshad, A., Dayal, S., Gadhe, R., Mawley, A., Shin, K., Tellez, D., Phan, P., & Venketaraman, V. (2020). Analysis of tuberculosis meningitis pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 1-19. <https://doi.org/10.3390/jcm9092962>
- Bussi, C., & Gutierrez, M. G. (2019). Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(4), 341-361. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz006>
- Chandra, P., Grigsby, S. J., & Philips, J. A. (2022). Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*, 20(12), 750-766. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00763-4>
- Charles, M. M., Regan, S. S., Gerhard, W., & Novel, N. C. (2021). Tuberculous Meningitis: Pathogenesis, Immune Responses, Diagnostic Challenges, and the Potential of Biomarker-Based Approaches. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(February), 1-16.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). 2021. Core Curriculum on Tuberculosis: *What the Clinician Should Know*. <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/CoreCurriculumTB-508.pdf>. Diakses pada 26 Maret 2023
- Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St John JA, Ekberg JA, Batzloff M, Ulett GC, Beacham IR. Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Oct;27(4):691-726. doi: 10.1128/CMR.00118-13. PMID: 25278572; PMCID: PMC4187632.
- Davis, A. G., Ursula, K. R., Proust, A., Figaji, A. A., & Wilkinson, R. J. (2020). *The Pathogenesis of Tuberculous Meningitis*. 105(2), 267-280. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-102R.The>
- De Vries HE, et al. (1997). The blood barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacol Rev*, 49(2): p. 143-55 [PubMed: 9228664]
- Dodd, P.J. et al. (2021) "The global burden of tuberculous meningitis in adults: A modelling study," *PLOS Global Public Health*, 1(12). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000069>.
- Duarte, R., Lönnroth, K., Carvalho, C., Lima, F., Carvalho, A. C. C., Muñoz-Torrico, M., &

- Centis, R. (2017). Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*, 24(2), 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.11.003>
- Hersi K, Gonzalez FJ, Kondamudi NP. (2022). Meningitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083833.
- Indonesia JEMM. (2020). *The Republic of Indonesia Joint External Monitoring Mission for Tuberculosis*.
- Isabel BE, Rogelio HP. (2014). Pathogenesis and immune response in tuberculous meningitis. *Malays J Med Sci* ;21(1):4-10. PMID: 24639606; PMCID: PMC3952336.
- Jarvis, J.N. *et al.* (2010) "Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: Findings from 4961 suspected cases," *BMC Infectious Diseases*, 10(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-67>.
- Khanna, S. R., Kralovic, S. M., & Prakash, R. (2016). Tuberculous meningitis in an immunocompetent host: A case report. *American Journal of Case Reports*, 17, 977–981. <https://doi.org/10.12659/AJCR.900762>
- Krishnan, N., Robertson, B.D. and Thwaites, G. (2010) "The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of mycobacterium tuberculosis," *Tuberculosis*, 90(6), pp. 361–366. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.08.005>.
- Lerner, T.R. *et al.* (2016) "Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for mycobacterium tuberculosis," *Journal of Clinical Investigation*, 126(3), pp. 1093–1108. Available at: <https://doi.org/10.1172/jci83379>.
- Leonard, J. M. (2017). Central nervous system tuberculosis. *Current Opinion in Neurology*, 34(3), 396–402. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000920>
- Lewinsohn, D. M., Leonard, M. K., LoBue, P. A., Cohn, D. L., Daley, C. L., Desmond, E., Keane, J., Lewinsohn, D. A., Loeffler, A. M., Mazurek, G. H., O'Brien, R. J., Pai, M., Richeldi, L., Salfinger, M., Shinnick, T. M., Sterling, T. R., Warshauer, D. M., & Woods, G. L. (2017). Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), e1–e33. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw694>
- Moule, M.G. and Cirillo, J.D. (2020) "Mycobacterium tuberculosis dissemination plays a critical role in pathogenesis," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00065>.
- Pai, M., Behr, M. A., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C. C., Ginsberg, A., Swaminathan, S., Spigelman, M., Getahun, H., Menzies, D., & Raviglione, M. (2016). Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
- Pradipta, I. S., Idrus, L. R., Probandari, A., Puspitasari, I. M., Santoso, P., Alffenaar, J.-W. C., & Hak, E. (2022). Barriers to Optimal Tuberculosis Treatment Services at Community Health Centers: A Qualitative Study From a High Prevalent Tuberculosis Country. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.857783>
- Pulzova L, Bhide MR L, Bhide MR and Anrej K, Pathogen translocation across the blood brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009 57(3); p. 203-13 [Pubmed: 19732140]
- Rodriguez-Takeuchi, S. Y., Renjifo, M. E., & Medina, F. J. (2019). Extrapulmonary tuberculosis: Pathophysiology and imaging findings. *Radiographics*, 39(7), 2023–2037. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190109>
- Schoeman, J. F., & Donald, P. R. (2013). Tuberculous meningitis. *Pediatric Neurology Part II*, 1135–1138. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52910-7.00033-7>
- Sotgiu, G., Centis, R., D'ambrosio, L., & Migliori, G. B. (2015). Tuberculosis Treatment and Drug Regimens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(5), a017822–a017822. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017822>
- Sozzani, S. (2005) "Dendritic cell trafficking: More than just chemokines," *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16(6), pp. 581–592. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2005.04.008>.

- van Leeuwen, L.M. *et al.* (2018) "Mycobacteria employ two different mechanisms to cross the blood-brain barrier," *Cellular Microbiology*, 20(9). Available at: <https://doi.org/10.1111/cmi.12858>.
- Vergne, I. *et al.* (2004) "mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest: Mycobacterial phosphatidylinositol analog phosphatidylinositol Mannoside stimulates early endosomal fusion," *Molecular Biology of the Cell*, 15(2), pp. 751-760. Available at: <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-05-0307>.
- Vilchèze, C., & Jacobs, W. R. (2019). The Isoniazid Paradigm of Killing, Resistance, and Persistence in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3450-3461. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
- Wilkinson, R. J., Rohlwick, U., Misra, U. K., Van Crevel, R., Mai, N. T. H., Dooley, K. E., Caws, M., Figaji, A., Savic, R., Solomons, R., Thwaites, G. E., Aarnoutse, R., Van Laarhoven, A., Dian, S., Bahr, N. C., Boulware, D. R., Cronan, M. R., Tobin, D., Dunstan, S., ... Visser, D. H. (2017). Tuberculous meningitis. *Nature Reviews Neurology*, 13(10), 581-598. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.120>
- Williams, D.W. *et al.* (2012) "Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis," *Journal of Leukocyte Biology*, 91(3), pp. 401-415. Available at: <https://doi.org/10.1189/jlb.0811394>.
- WHO (2022) *Tuberculosis*, World Health Organization. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis> (Accessed: March 28, 2023).
- Wong, K.-W. (2017) "The role of ESX-1 in mycobacterium tuberculosis pathogenesis," *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus*, pp. 627-634. Available at: <https://doi.org/10.1128/9781555819569.ch29>.
- World Health Organization (WHO). 2022. *Global Tuberculosis Report*. Diakses pada 26 Maret 2023
- World Health Organization (WHO). (2022). *Global Tuberculosis Report 2022*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Xing, W., Zhang, R., Jiang, W., Zhang, T., Pender, M., Zhou, J., Pu, J., Liu, S., Wang, G., Chen, Y., Li, J., Hu, D., Tang, S., & Li, Y. (2021). Adherence to Multidrug Resistant Tuberculosis Treatment and Case Management in Chongqing, China - A Mixed Method Research Study. *Infection and Drug Resistance*, Volume 14, 999-1012. <https://doi.org/10.2147/IDR.S293583>